Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Minirin 60 mikrogram frystorkad tablett
Minirin 120 mikrogram frystorkad tablett
Minirin 240 mikrogram frystorkad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Minirin 60 mikrogram:
En frystorkad tablett innehåller 60 mikrogram desmopressin (fri bas) i form av desmopressinacetat (ca 67 mikrogram).

Minirin 120 mikrogram:
En frystorkad tablett innehåller 120 mikrogram desmopressin (fri bas) i form av desmopressinacetat (ca 135 mikrogram).

Minirin 240 mikrogram:
En frystorkad tablett innehåller 240 mikrogram desmopressin (fri bas) i form av desmopressinacetat (ca 270 mikrogram).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad tablett

Minirin 60 mikrogram: Vit, rund frystorkad tablett präglad med en droppe på ena sidan.

Minirin 120 mikrogram: Vit, rund frystorkad tablett präglad med två droppar på ena sidan.

Minirin 240 mikrogram: Vit, rund frystorkad tablett präglad med tre droppar på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Central diabetes insipidus.
Primär nattlig enures (fr o m 6 års ålder) när enureslarm inte givit önskad effekt hos patienter med normal förmåga att koncentrera urin.
Symtomatisk behandling av nocturi hos vuxna, förenad med nattlig polyuri, dvs en nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Allmänt
Dosen av Minirin frystorkade tabletter anpassas individuellt. Minirin frystorkad tablett 60 mikrogram beräknas motsvara Minirin tablett 0,1 mg, 120 mikrogram motsvarar 0,2 mg och 240 mikrogram motsvarar 0,4 mg Minirin tabletter (se även 5.2).
Desmopressin bör alltid intas vid samma tid i förhållande till födointag, eftersom föda ger minskad absorption och därmed också skulle kunna påverka effekten av desmopressin, se avsnitt 4.5.
Om tecken på vattenretention/hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer bör behandlingen tillfälligt avbrytas tills patienten återhämtat sig helt.

Central diabetes insipidus
En lämplig initialdos för barn och vuxna är 60 mikrogram sublingualt 3 gånger dagligen. Doseringen anpassas sedan efter patientens svar. Klinisk erfarenhet har visat, att dygnsdosen varierar mellan 120 mikrogram och 720 mikrogram sublingualt. För flertalet patienter är underhållsdosen 60 mikrogram-120 mikrogram sublingualt 3 gånger dagligen. Om tecken på vattenretention/hyponatremi uppkommer, bör behandlingen tillfälligt avbrytas och dosen justeras.

Primär nattlig enures
En lämplig initialdos är 120 mikrogram sublingualt till natten. Dosen kan ökas upp till 240 mikrogram sublingualt om den lägre dosen inte är tillräckligt effektiv. Vätskerestriktion ska iakttas. Om tecken eller symtom på vattenretention och/eller hyponatremi uppkommer, bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov bör göras efter tre månader och efter minst en veckas behandlingsuppehåll.

Nocturi
För att fastställa nattlig polyuri bör nocturipatienter under minst 2 dygn före behandlingsstart notera tid och volym för varje miktion i ett schema. En nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet eller överstiger 1/3 av dygnsurinvolymen betraktas som nattlig polyuri.

Rekommenderad initialdos är 60 mikrogram sublingualt till natten. Om denna dos inte är tillräckligt effektiv kan dosen efter en vecka ökas till 120 mikrogram sublingualt och därefter till 240 mikrogram sublingualt genom dosökning veckovis. Vätskerestriktion bör iakttas.

Behandling bör inte initieras till äldre patienter (65 år och uppåt). Skulle behandling av dessa patienter övervägas, bör natrium i plasma mätas innan behandlingen påbörjas och dessutom efter 3 dagars behandling. Detsamma gäller vid eventuell ökning av dosen och vid andra tillfällen under behandlingen då behandlande läkare anser det vara nödvändigt, se avsnitt 4.4.
Om tecken eller symtom på vattenretention och/eller hyponatremi uppkommer bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4.

Om tillräcklig klinisk effekt inte uppnåtts inom 4 veckor, med veckovis dostitrering, ska behandlingen avbrytas.

Pediatrisk population

Minirin frystorkade tabletter är indicerade för central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se avsnitt 5.1 och indikationsspecifik information ovan). Dosrekommendationer är desamma som för vuxna).

Särskilda populationer

Äldre
Behandling av nocturi bör inte initieras till patienter >65 år (se doseringsavsnittet ovan).

Nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.5.

Administreringssätt
Minirin frystorkad tablett placeras under tungan där den löses upp utan vatten.
Tabletterna är spröda och kan inte tryckas genom folien eftersom de då riskerar att gå sönder. Tabletterna tas ur blisterkartorna genom att dra av aluminiumhöljet.

4.3 Kontraindikationer

Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg), känd eller misstänkt hjärtinkompensation och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika, måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min), syndrom med störd ADH sekretion (SIADH), känd hyponatremi.
Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (innehåller fiskgelatin).

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med trängningar/trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nocturi (t ex benign prostatahyperplasi, urinvägsinfektioner, blåssten/tumör), polydipsi eller dåligt inställd diabetes mellitus ska den specifika orsaken till besvären primärt åtgärdas.

Vid behandling av primär nattlig enures och nocturi, ska vätskeintaget begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvällsdos till minst 8 timmar efter administrering. Utan samtidig minskning av vätskeintaget, kan behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper).
Alla patienter eller deras vårdgivare ska instrueras noggrant beträffande vätskerestriktion.

I kliniska prövningar fann man högre förekomst av hyponatremi hos patienter över 65 år. Behandling bör därför inte sättas in hos äldre patienter, speciellt inte hos patienter som lider av andra tillstånd som kan öka deras risk för vätske- eller elektrolytrubbningar.
En ökad risk för hyponatremi föreligger, hos äldre och hos patienter med lågt natrium i plasma och patienter med en hög dygnsurinvolym (över 2,8 till 3 liter).

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iakttas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i plasma vid följande tillstånd;

- samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH), t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin.
- samtidig behandling med NSAID-preparat.

Försiktighet måste iakttas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck.

Behandling med desmopressin bör avbrytas vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans som vid systeminfektioner, feber och gastroenterit.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som är kända för att inducera störd ADH-sekretion, t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin, liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vätskeretention, se avsnitt 4.4.

NSAID-preparat kan inducera vattenretention/hyponatremi, se avsnitt 4.4.

Samtidig behandling med loperamid kan resultera i en trefaldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, vilket kan leda till en ökad risk för vattenretention och/eller hyponatremi. Andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage kan ha samma effekt. Detta har dock inte undersökts.

Samtidig behandling med dimetikon kan resultera i en minskad absorption av desmopressin.

Det är osannolikt att desmopressin skulle interagera med läkemedel som påverkar metabolismen i levern, eftersom desmopressin inte uppvisar signifikant levermetabolism i *in vitro*-studier med mikrosomer från människa. Formella interaktionsstudier in vivo har dock inte utförts.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med Minirin frystorkade tabletter. En standardiserad måltid med 27 % fett intagen samtidigt med eller 1,5 timme före Minirin tablett minskade absorptionsgrad och absorptionshastighet av desmopressin med 40%. Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet). Det kan inte uteslutas att vissa patienter får minskad antidiuretisk effekt vid samtidigt födointag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från ett begränsat antal (n=54) gravida kvinnor med von Willebrands sjukdom, visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.
Minirin frystorkade tabletter bör ges med försiktighet vid graviditet.

Amning
Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressin (300 µg intranasalt), visar att desmopressin passerar över i modersmjölk men mängden desmopressin som kan överföras till barnet är låg, och sannolikt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Huruvida desmopressin ackumuleras i modersmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

Fertilitet
Fertilitetsstudier har inte utförts. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Minirin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi, se nedan under ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

Hos vuxna var huvudvärk (12%) den mest rapporterade biverkningen. Andra vanliga biverkningar var hyponatremi (6%), yrsel (3%), hypertension (2%) och gastrointestinala besvär (<1%). Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Hos barn var huvudvärk (1%) den mest rapporterade biverkningen. Mindre vanliga var psykiska besvär (<1%) vilka vanligtvis avtog efter avslutande av behandlingen och gastrointestinala besvär (<1%). Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Lista över biverkningar

Vuxna
Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nocturi (N=1557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus). Reaktioner endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

MedDRA Organsystem	**Mycket vanliga (≥1/10)**	**Vanliga (≥1/100, <1/10)**	**Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)**	**Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)**	**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyponatremi			Uttorkning** Hypernatremi**
Psykiska störningar			Insomni	Förvirrings-tillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens Parestesier		Kramper* Asteni** Koma*
Ögon			Synstörningar		
Öron och balansorgan			Svindel*		
Hjärtat			Palpitationer		
Blodkärl		Hypertension	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående* Buksmärta*	Dyspepsi Flatulens,		

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Diarré Förstoppning Kräkningar*	uppsvälldhet och utspändhet		
Hud och subkutan vävnad			Svettning Pruritus Utslag Urtikaria	Allergisk dermatit	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer Myalgi		
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörs-symtom			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem Trötthet	Sjukdomskänsla* Bröstsmärta Influensaliknande symtom		
Undersökningar			Viktökning* Ökning av leverenzymer Hypokalemi		

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, svindel och i allvarliga fall kramper och koma
**Endast observerats vid central diabetes insipidus

Pediatrisk population
Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1923). Reaktioner endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

MedDRA Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition				Hyponatremi****
Psykiska störningar		Affektlabilitet** Aggression***	Ångestsymtom Mardrömmar**** Humörsvängningar****	Onormalt beteende Emotionella störningar Depression Hallucination Insomni

MedDRA Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhetsstö rning Psykomotorisk hyper aktivitet Kramper*
Blodkärl			Hypertension	
Andningsvägar, bröstkorg och media stinum				Näsblod
Magtarmkanalen		Buksmärta* Illamående* Kräkningar* Diarré		
Hud och subkutan vä vnad				Utslag Allergisk dermatit Svettning Urtikaria
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörs-symtom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe t		Perifert ödem Trötthet	Irritation	

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar och i allvarliga fall kramper
**Rapporterat efter marknadsföring, samma frekvens hos barn och ungdomar (<18 år)
***Rapporterat efter marknadsföring, nästan uteslutande hos barn och ungdomar (<18 år)
****Rapporterat efter marknadsföring, huvudsakligen hos barn (<12 år)

Särskilda populationer
Äldre patienter och patienter med låga natriumnivåer kan ha en ökad risk för att utveckla hyponatremi, se avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar
Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, svindel och i allvarliga fall kramper och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten. Hyponatremi är reversibelt och hos barn uppträder det ofta i samband med förändringar i dagliga rutiner som påverkar vätskeintag och/eller svettning. Majoriteten av vuxna som behandlats för nocturi och som utvecklat hyponatremi uppvisade låga natriumnivåer i serum efter 3 dagars dosering eller efter dosökning. Särskild försiktighet ska iakttas hos både barn och vuxna, se avsnitt 4.4.

4.9 Överdosering

Toxicitet

Överdosering leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vattenretention och hyponatremi. Redan normaldoser kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 mikrogram/kg iv och 2,4 mikrogram/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 mikrogram intranasalt till 5 mån barn och 80 mikrogram intranasalt till 5-åring inga symtom. 4 mikrogram parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom
Symtom som vid vattenintoxikation. Huvudvärk, illamående. Vätskeretention, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, kramper, lungödem. Se även i preparattexten beskrivna biverkningar.

Behandling
Behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, men följande generella rekommendationer kan ges: Hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen och vätskerestriktion. Om patienten har symtom kan infusion av isoton eller hyperton natriumklorid ges. När vätskeretentionen är allvarlig (kramper och medvetslöshet) behandlas med furosemid.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiuretiskt hormon, ADH
ATC-kod: H01BA02

Minirin innehåller desmopressin, en strukturanalog till det naturliga baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig därifrån genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin. Detta resulterar i en betydligt förlängd verkningsduration och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniskt aktuell dosering.

Kliniska studier med desmopressintabletter vid behandling av nocturi visade följande:

- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder minskade med minst 50% hos 39% av patienterna i desmopressingruppen jämfört med 5% i placebogruppen (p<0,0001).
- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder per natt minskade med 44% i desmopressingruppen jämfört med 15% i placebogruppen (p<0,0001).
- Medianlängden på den första ostörda sömnperioden ökade med 64% i desmopressingruppen jämfört med 20% i placebogruppen (p<0,0001).
- Den genomsnittliga längden på den första ostörda sömnepisoden ökade med 2 timmar i desmopressingruppen jämfört med 31 minuter i placebogruppen (p<0,0001).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Plasmakoncentrationen av desmopressin har visats vara likvärdig efter administrering av Minirin tablett 2×0,2 mg (0,4 mg) respektive Minirin frystorkad tablett 240 mikrogram.
Genomsnittlig biotillgänglighet efter sublingual administrering av Minirin frystorkad tablett är cirka 0,25%. Samtidigt intag av föda har inte studerats med Minirin frystorkade tabletter, men födointag tillsammans med Minirin tablett minskar absorptionshastighet och absorptionsgrad med 40%. Desmopressin uppvisar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer. Plasmakoncentrationen av

desmopressin ökar proportionellt mot given dos och efter administrering av doser på 200, 400 och 800 mikrogram var C_{max} 14, 30 respektive 65 pg/ml. T_{max} uppnåddes efter 0,5-2 timmar. Den terminala halveringstiden är uppskattad till 2,8 timmar.

Distribution
Distributionsvolymen av desmopressin efter intravenös administrering är 33 liter (0,41 l/kg). Desmopressin passerar ej blod-hjärnbarriären.

Metabolism
In vitro-studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern hos människa.

Eliminering
52% av den mängd desmopressin som administrerats utsöndras oförändrat i urinen.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken hos barn (6-12 år) med primär nattlig enures är jämförbar med den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.
Carcinogenicitetsstudier har inte utförts på grund av att desmopressin är nära besläktat med det naturligt förekommande peptidhormonet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin (från fisk)
Mannitol (E421)
Citronsyra, vattenfri (E330)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen (fuktkänsligt, ljuskänsligt).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium blister à 10 frystorkade tabletter.
Förpackningsstorlekar:
60 mikrogram: 30 och 100 tabletter
120 mikrogram: 30 och 100 tabletter
240 mikrogram: 30 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB
Box 4041
203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mikrogram: 20920
120 mikrogam: 20921
240 mikrogram: 20922

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 01 juli 2005
Förnyat godkännande: 01 juli 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-22